

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №1, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.789.1

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(АРИЛСУЛЬФОНИЛМЕТИЛАМИНО)-4-МЕ-
ТИЛТИАЗОЛ-5-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

К. А. ЭЛИАЗЯН^а, Р. С. АКОПЯН^а, В. А. ПИВАЗЯН^а,
Э. А. КАЗАРЯН^а и А. П. ЕНГОЯН^{а,б}

^аГосударственный аграрный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул.Теряна, 74

^бГОУ ВПО Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0051, Ереван, ул. О.Эмина, 123
E-mail: ayengoyan@mail.ru

Поступило 2 VII 2012

Алкилированием этиловых эфиров 2-арилсульфонамино-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот диметилсульфатом получены N-метилпроизводные, которые спиртово-щелочным гидролизом переведены в соответствующие кислоты. Получен ряд производных 2-(арилсульфонилметиламино)-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот, а также осуществлена их гетероциклизация под действием тиосемикарбазида в присутствии хлорокиси фосфора в 2-амино-1,3,4-тиадиазольные производные. Последние с фенилизотиоцианатом образуют производные мочевины, а с уксусным ангидридом – ацетильные производные. Установлено, что полученные 2-(арилсульфонилметиламино)-5-(2-ацетиламидо-[1,3,4]-тиадиазол-5-ил)-4-метилтиазолы реагируют с диметилсульфатом в присутствии едкого кали с образованием смеси продуктов как эндо-, так и экзозамещения с преобладанием последнего.

Библ. ссылок 13.

Производные N,S-содержащих пятичленных гетероциклов, в частности, тиазола тиазолина и тиазолидина, обладают широким спектром биологической активности. Введение различных заместителей в положения 2, 4 и 5 тиазола способствует расширению ассортимента соединений, пригодных для применения в медицине и сельском хозяйстве. В медицинской практике широко используются антигистаминные (фамотидин, низатидин), противосудорожные (геминейрин), противовоспалительные (мелоксикам), противоопухолевые (имифос), антипротозойные (нитазол), сульфамидные (норсульфазол, фталазол, этазол), диуретические (диакарб) препараты, регуляторы метаболических процессов

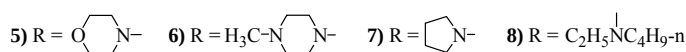
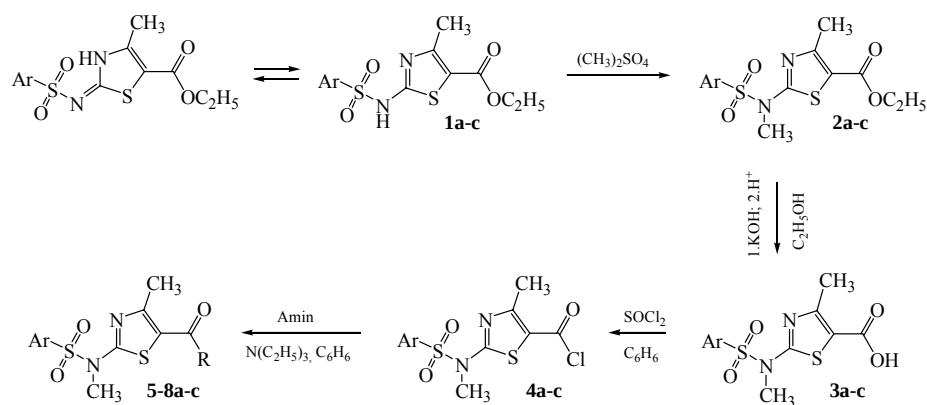
(кокарбоксилаза, лейкоген, тиамин), большое число антибиотиков (азтреонам, цефпиром, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) [1].

В сельском хозяйстве в качестве химических средств защиты растений широко используются органические соединения, содержащие тиазольное кольцо. Среди них известны гербициды (мефенасет, тиазопир, метабензтиазурон, фентиапроп, беназолин, бензтиазурон), фунгициды (этабоксам, тиабендазол, флутианил, тиадифлурон, тифлузамид, метсульфовакс), инсектициды (клотианидин, тиаметоксам, тазимкарб, тиаклоприд), акарициды (флубензимин, гекситиазокс) и другие препараты [2]. Вместе с тем продолжают исследования в плане поиска новых пестицидов и регуляторов роста растений среди ранее не исследованных рядов производных тиазола [3-12].

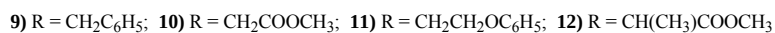
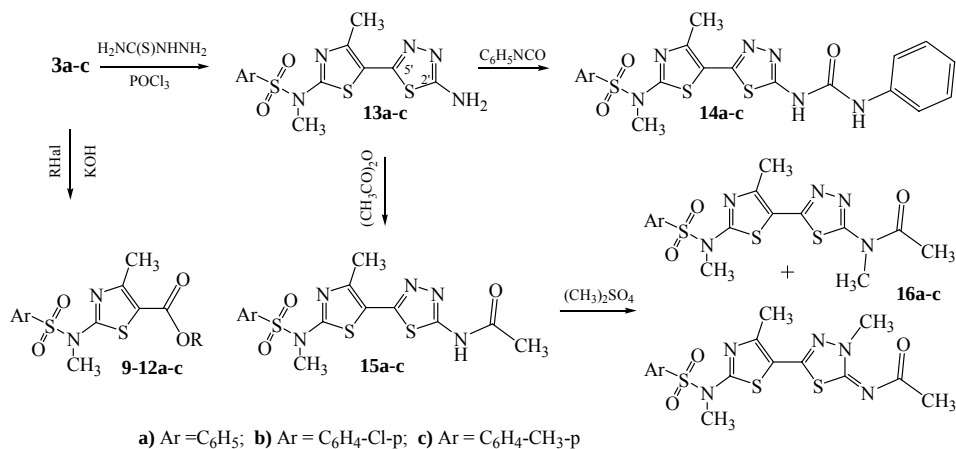
Целью настоящего исследования явилась разработка доступных и эффективных методов синтеза новых 2-N-арилсульфониламинотиазолов с различными заместителями в 5-ом положении гетероцикла и изучение их биологической активности.

Ранее В.В.Довлатяном и сотр. было изучено ацилирование этилового эфира и анилида 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты, способных к аминиминным таутомерным превращениям и поэтому реагирующих как в аминной, так и иминной форме [6]. Авторами было показано, что под действием арилсульфохлоридов в пиридине указанные соединения реагируют региоселективно с образованием исключительно продуктов экзо-N-замещения – 2-арилсульфониламинопроизводных.

С учетом вышеизложенного представлялся перспективным поиск новых биологически активных соединений путем широкой функционализации этиловых эфиров 2-арилсульфониламино-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот (**1**). Исследования показали, что, как и следовало ожидать, последние в присутствии водной щелочи легко алкилируются диметилсульфатом с образованием соединений **2а-с**, строение которых подтверждено данными ^{13}C ЯМР спектров, снятых без подавления ССВ $^{13}\text{C}-\text{H}$, в которых далее ССВ с протонами NCH_3 группы ($^3J = 3.2-3.6 \text{ Гц}$) наблюдается только для сигнала атома углерода C-2 тиазольного цикла. При эндозамещении такого же расщепления следовало ожидать и для сигнала атома углерода C-4 цикла. Кипячением эфиров **2** в спиртовом растворе КОН и последующей обработкой образовавшихся солей соляной кислотой получены кислоты **3**, переведенные по известной методике в соответствующие хлорангидриды **4**. Последние с различными алифатическими и гетероциклическими аминами в присутствии триэтиламина в среде бензола образуют амиды **5-8**.



Кислоты **3** в диметилформамиде при 70°C и в присутствии едкого кали под действием различных галогенидов образуют эфиры (**9-12**), а с тиосемикарбазидом в среде хлорокси фосфора – продукты гетероциклизации **13**. Полученные 2-амино-1,3,4-тиадиазольные производные (**13**) легко взаимодействуют с фенилизотиоцианатом в толуоле в присутствии каталитических количеств пиридина, образуя N,N'-дизамещенные мочевины **14**. Кипячением тех же соединений в уксусном ангидриде синтезированы соответствующие ацетилпроизводные **15**. Реакцией последних с диметилсульфатом получены 2-N-метилацетилпроизводные **16**.



Реакции замещения соединений **13a-c** и **15a-c** могут протекать как через аминную, так и иминную таутомерные формы с образованием соответственно экзо- и эндозамещенных продуктов. В спектрах ¹³C ЯМР соединений **14a-c** и **15a-c** химические сдвиги сигналов атомов углерода тиадиазольного цикла практически совпадают с соответствующими значениями в спектрах исследованных

ранее 2-ацетиламино-(2-тиоксо-3-алкил-4-метил-3Н-тиазол-5-ил)-[1,3,4]-тиадиазолов [12], что доказывает образование экзозамещенных продуктов. При дальнейшем метилировании 2-ацетиламинопроизводных (**15a-c**) образуется смесь продуктов эндо- и экзозамещения (**16a-c**) с преобладанием последнего. В пользу этого свидетельствует наличие в спектрах ЯМР двух групп сигналов с соотношением интенсивностей 2:1 (экзо/эндо), соответствующих указанным изомерам. Эти выводы также согласуются с данными работы [12].

Предварительные лабораторные испытания показали, что практически все синтезированные соединения проявляют выраженную ростстимулирующую активность (55-95 % по сравнению с гетероауксином), что свидетельствует о перспективности поисков новых стимуляторов роста растений в исследованном ряду.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР сняты на приборе “Mercury-300” в чистом DMSO-d_6 или в растворе $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$ (1:3). ТСХ проведено на пластинках “Silufol UV-254”, элюент – ацетон-гексан (1:1). Исходные соединения **1a-c** синтезированы по методу [6], а соединения **13a-c** – по методике, предложенной в [13].

Синтез этиловых эфиров 2-(арилсульфонилметиламино)-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот (2a-c). К раствору 0.01 *моля* калиевой соли этилового эфира 2-арилсульфониламино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в 10 *мл* воды при 0°C и перемешивании порциями добавляют 1.39 *г* (0.11 *моля*) диметилсульфата. Реакционную смесь оставляют при 20-25°C на 24 *ч*, затем фильтруют соединения **2a-c**, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из бензола.

Соединение **2a**. Выход 90%, т.пл. 125-127°C. Найдено, %: N 7.92; S 18.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: N 8.23; S 18.84. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *Гц*: 1.36 (т, 3Н, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 2.58 (с, 3Н, 4- CH_3); 3.47 (с, 3Н, NCH_3); 4.32 (к, 2Н, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 7.45-7.90 (м, 5Н, C_6H_5).

Соединение **2b**. Выход 82%, т.пл. 156-158°C. Найдено, %: N 7.20; S 16.78. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: N 7.47; S 17.11. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *Гц*: 1.35 (т, 3Н, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 2.59 (с, 3Н, 4- CH_3); 3.48 (с, 3Н, NCH_3); 4.31 (к, 2Н, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 7.47-7.87 (м, 4Н, C_6H_4).

Соединение **2c**. Выход 86%, т.пл. 184-186 °C. Найдено, %: N 7.62; S 17.75. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: N 7.90; S 18.09. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *Гц*: 1.35 (т, 3Н, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 2.42 (с, 3Н, CH_3 -толил); 2.61 (с, 3Н, 4- CH_3); 3.48 (с, 3Н, NCH_3); 4.30 (к, 2Н, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 7.26-7.75 (м, 4Н, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д., *Гц*: 12.89 (4- CH_3); 13.98(OCH_2CH_3); 20.85 (CH_3 -толил); 32.75 (NCH_3); 61.20

($OSCH_2CH_3$); 106.03 (C-5; $^3J=4.2$); 125.94; 129.41; 138.66; 146.65; (Ar); 142.78 (C-4; $^2J=6.6$); 160.44 (C=O; $^3J=3.2$); 165.19 (C-2; $^3J=3.2$)

Синтез 2-(арилсульфонилметиламино)-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот (3а-с). К раствору 0.67 г (0.012 моля) едкого кали в 20 мл абс. этанола добавляют 0.01 моля соединений **2а-с** и полученную смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч. Отгоняют спирт, остаток растворяют в 15-20 мл воды, фильтруют от мути и фильтрат подкисляют конц. HCl. Выпавшие в осадок соединения **3а-с** фильтруют через 2 ч, промывают водой и сушат на воздухе.

Соединение **3а**. Выход 87%, т.пл. 234-236°C (разл.). Найдено, %: N 8.63; S 20.23. $C_{12}H_{12}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: N 8.97; S 20.53. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.60 (с, 3H, 4-CH₃); 3.47 (с, 3H, NCH₃); 7.47-7.91 (м, 5H, C₆H₅); 11.2 (ш.с, 1H, OH).

Соединение **3б**. Выход 70%, т.пл. 240-241°C (разл.). Найдено, %: N 7.85; S 18.18. $C_{12}H_{11}ClN_2O_4S_2$. Вычислено, %: N 8.08; S 18.49. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.59 (с, 3H, 4-CH₃); 3.48 (с, 3H, NCH₃); 7.48-7.98 (м, 4H, C₆H₄); 10.98 (ш.с, 1H, OH).

Соединение **3с**. Выход 80%, т.пл. 246-248°C (разл.). Найдено, %: N 8.35; S 19.32. $C_{13}H_{14}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: N 8.58; S 19.65. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.41 (с, 3H, CH₃-толил); 2.57 (с, 3H, 4-CH₃); 3.47 (с, 3H, NCH₃); 7.25-7.77 (м, 4H, C₆H₄); 11.0 (о.ш.с, 1H, OH).

Хлорангидриды 2-(арилсульфонилметиламино)-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот (4а-с) получены по известной методике [13].

Соединение **4а**. Выход 94%, т.пл. 147-149°C. Найдено, %: N 8.20; S 19.04. $C_{12}H_{11}ClN_2O_3S_2$. Вычислено, %: N 8.47; S 19.39. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.58 (с, 3H, 4-CH₃); 3.48 (с, 3H, NCH₃); 7.45-7.90 (м, 5H, C₆H₅).

Соединение **4б**. Выход 90%, т.пл. 163-165 °C. Найдено, %: N 7.47; S 17.24. $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_3S_2$. Вычислено, %: N 7.67; S 17.56. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.58 (с, 3H, 4-CH₃); 3.47 (с, 3H, NCH₃); 7.50-7.95 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **4с**. Выход 80%, т.пл. 164-166 °C. Найдено, %: N 8.00; S 18.33. $C_{13}H_{13}ClN_2O_3S_2$. Вычислено, %: N 8.12; S 18.60. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.41 (с, 3H, CH₃-толил); 2.57 (с, 3H, 4-CH₃); 3.46 (с, 3H, NCH₃); 7.24-7.74 (м, 4H, C₆H₄).

Синтез амидов 2-(арилсульфонилметиламино)-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот (5-8а-с). К суспензии 0.01 моля соединений **4а-с** в 15 мл сухого бензола при перемешивании порциями добавляют 0.011 моля триэтиламина и 0.011 моля соответствующего амина. Реакционную смесь кипятят 3 ч, затем отгоняют бензол, остаток обрабатывают 15 мл воды и фильтруют осадок соединений **5-8а-с**. После высушивания кипятят в гексане.

Соединение **5а**. Выход 79%, т.пл. 200-202°C. Найдено, %: N 10.74; S 16.49. $C_{16}H_{19}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: N 11.02; S 16.81. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.42 (с, 3H, 4-CH₃); 3.46 (с, 3H, NCH₃); 3.56 и 3.60 [м, по 4H, N(CH₂CH₂)₂O]; 7.47-7.93 (м, 5H, C₆H₅).

Соединение **5б**. Выход 81%, т.пл. 196-198°C. Найдено, %: N 9.81; S 15.08. $C_{16}H_{18}ClN_3O_4S_2$. Вычислено, %: N 10.10; S 15.42. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.41 (с,

3H, 4-CH₃); 3.46 (с, 3H, NCH₃); 3.55 и 3.61 [м, по 4H, N(CH₂CH₂)₂O]; 7.50-7.95 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **5с**. Выход 90%, т.пл. 198-200°C. Найдено, %: N 10.35; S 15.95. C₁₇H₂₁N₃O₄S₂. Вычислено, %: N 10.62; S 16.22. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.42 (с, 3H, 4-CH₃); 3.45 (с, 3H, NCH₃); 3.56 и 3.62 [м, по 4H, N(CH₂CH₂)₂O]; 7.25-7.78 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **6а**. Выход 77%, т.пл. 170-172°C. Найдено, %: N 14.02; S 16.00. C₁₇H₂₂N₄O₃S₂. Вычислено, %: N 14.20; S 16.26. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.26 (с, 3H, NCH₃-пипер); 2.42 (с, 3H, 4-CH₃); 2.35 и 3.55 [м, по 4H, N(CH₂CH₂)₂N]; 3.45 (с, 3H, NCH₃); 7.45-7.92 (м, 5H, C₆H₅).

Соединение **6б**. Выход 86%, т.пл. 154-156°C. Найдено, %: N 12.81; S 14.67. C₁₇H₂₁ClN₄O₃S₂. Вычислено, %: N 13.06; S 14.95. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.26 (с, 3H, NCH₃-пипер); 2.41 (с, 3H, 4-CH₃); 2.35 и 3.53 [м, по 4H, N(CH₂CH₂)₂N]; 3.47 (с, 3H, NCH₃); 7.55-7.92 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **6с**. Выход 85%, т.пл. 188-190°C. Найдено, %: N 13.44; S 15.33. C₁₈H₂₄N₄O₃S₂. Вычислено, %: N 13.71; S 15.70. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.25 (с, 3H, NCH₃-пипер); 2.42 (с, 3H, 4-CH₃); 2.37 и 3.54 [м, по 4H, N(CH₂CH₂)₂N]; 3.45 (с, 3H, NCH₃); 7.25-7.78 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **7а**. Выход 82%, т.пл. 177-179°C. Найдено, %: N 11.22; S 17.25. C₁₆H₁₉N₃O₃S₂. Вычислено, %: N 11.50; S 17.55. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.90 (м, 4H, CH₂CH₂-пиррол.); 2.41 (с, 3H, 4-CH₃); 3.44 (с, 3H, NCH₃); 3.46 [м, 4H, N(CH₂)₂-пиррол.]; 7.45-7.92 (м, 5H, C₆H₅).

Соединение **7б**. Выход 91%, т.пл. 192-194°C. Найдено, %: N 10.27; S 15.78. C₁₆H₁₈ClN₃O₃S₂. Вычислено, %: N 10.51; S 16.04. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.91 (м, 4H, CH₂CH₂-пиррол.); 2.43 (с, 3H, 4-CH₃); 3.45 (с, 3H, NCH₃); 3.48 [м, 4H, N(CH₂)₂-пиррол.]; 7.50-7.95 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **7с**. Выход 86%, т.пл. 208-210°C. Найдено, %: N 10.82; S 16.66. C₁₇H₂₁N₃O₃S₂. Вычислено, %: N 11.07; S 16.90. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.90 (м, 4H, CH₂CH₂-пиррол.); 2.30 (с, 3H, CH₃-толил); 2.40 (с, 3H, 4-CH₃); 3.45 (с, 3H, NCH₃); 3.48 [м, 4H, N(CH₂)₂-пиррол.]; 7.28-7.77 (м, 4H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.01 (4-CH₃); 20.84 (CH₃-толил); 24.60 (CH₂CH₂-пирр); 32.37 (NCH₃); 46.90 [N(CH₂)₂-пирр]; 110.85 (C-5); 125.77; 128.84; 137.14; 141.84 (Ar); 139.04 (C-4); 159.49 (C=O); 164.39 (C-2).

Соединение **8а**. Выход 78%, т.пл. 98-100°C. Найдено, %: N 10.44; S 16.01. C₁₈H₂₅N₃O₃S₂. Вычислено, %: N 10.62; S 16.21. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J_{Hz}: 0.95 (3H, т, J=7.0, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.17 (3H, т, J=7.1, NCH₂CH₃); 1.30 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.55 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.42 (с, 3H, 4-CH₃); 3.28-3.43 (4H, м, NCH₂CH₃ и NCH₂CH₂CH₂CH₃); 7.46-7.88 (5H, м, C₆H₅).

Соединение **8б**. Выход 81%, т.пл. 92-94°C. Найдено, %: N 9.49; S 14.64. C₁₈H₂₄ClN₃O₃S₂. Вычислено, %: N 9.77; S 14.91. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J_{Hz}: 0.96 (3H, т, J=7.0, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.16 (3H, т, J=7.1, NCH₂CH₃); 1.32 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.55 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.41 (с, 3H, 4-CH₃); 3.30-3.43 (4H, м, NCH₂CH₃ и NCH₂CH₂CH₂CH₃); 7.49-7.90 (4H, м, C₆H₄).

Соединение **8с**. Выход 89%, т.пл. 93-95°C. Найдено, %: N 9.88; S 15.31. $C_{19}H_{27}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: N 10.26; S 15.66. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.96 (т, 3H, $J=7.0$, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.18 (т, 3H, $J=7.1$, NCH_2CH_3); 1.31 (м, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.56 (м, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.22 (с, 3H, CH_3 -толил); 2.42 (с, 3H, 4- CH_3); 3.30-3.45 (м, 4H, NCH_2CH_3 и $NCH_2CH_2CH_2CH_3$); 7.25-7.77 (м, 4H, C_6H_4).

Синтез эфиров 2-(арилсульфонилметиламино)-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот (9-12а-с). К суспензии 0.56 г (0.01 моля) порошка КОН в 10 мл ДМФА добавляют 0.01 моля соединений **3а-с** и через 0.5 ч (после образования соли кислоты) порциями добавляют 0.011 моля соответствующего алкилгалогенида. Реакционную смесь при перемешивании при 75-80°C нагревают 3 ч. Фильтруют галогенид калия, из фильтрата при низком давлении отгоняют ДМФА, остаток обрабатывают 10-15 мл воды. Фильтруют выпавший осадок соединений **9-12а-с** и после высушивания на воздухе кипятят в гексане.

Соединение **9а**. Выход 64%, т.пл. 150-152°C. Найдено, %: N 6.70; S 15.64. $C_{19}H_{18}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: N 6.96; S 15.93. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.62 (с, 3H, 4- CH_3); 3.51 (с, 3H, NCH_3); 5.29 (с, 2H, OCH_2); 7.12-7.90 (м, 10H, $2C_6H_5$).

Соединение **9b**. Выход 76%, т.пл. 180-182°C. Найдено, %: N 6.33; S 14.42. $C_{19}H_{17}ClN_2O_4S_2$. Вычислено, %: N 6.41; S 14.68. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.62 (с, 3H, 4- CH_3); 3.50 (с, 3H, NCH_3); 5.29 (с, 2H, OCH_2); 7.28-7.88 (м, 9H, C_6H_4 и C_6H_5).

Соединение **9с**. Выход 86%, т.пл. 158-160°C. Найдено, %: N 6.40; S 15.18. $C_{20}H_{20}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: N 6.73; S 15.40. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.24 (с, 3H, CH_3 -толил); 2.61 (с, 3H, 4- CH_3); 3.50 (с, 3H, NCH_3); 5.30 (с, 2H, OCH_2); 7.02-7.77 (м, 9H, C_6H_4 и C_6H_5).

Соединение **10а**. Выход 70%, т.пл. 176-178°C. Найдено, %: N 7.02; S 16.30. $C_{15}H_{16}N_2O_6S_2$. Вычислено, %: N 7.29; S 16.68. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.60 (с, 3H, 4- CH_3); 3.49 (с, 3H, NCH_3); 3.74 (с, 3H, OCH_3); 4.82 (с, 2H, OCH_2); 7.38-7.85 (м, 5H, C_6H_5).

Соединение **10b**. Выход 87%, т.пл. 150-152°C. Найдено, %: N 6.31; S 15.04. $C_{15}H_{15}ClN_2O_6S_2$. Вычислено, %: N 6.69; S 15.31. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.62 (с, 3H, 4- CH_3); 3.51 (с, 3H, NCH_3); 3.74 (с, 3H, OCH_3); 4.80 (с, 2H, OCH_2); 7.50-7.88 (м, 4H, C_6H_4).

Соединение **10с**. Выход 87%, т.пл. 175-177°C. Найдено, %: N 6.74; S 15.75. $C_{16}H_{18}N_2O_6S_2$. Вычислено, %: N 7.03; S 16.09. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.:

2.24 (с, 3H, CH₃-толил); 2.60 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, NCH₃); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 4.82 (с, 2H, OCH₂); 7.25-7.77 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **11a**. Выход 90%, т.пл. 126-128°C. Найдено, %: N 6.15; S 14.60. C₂₀H₂₀N₂O₅S₂. Вычислено, %: N 6.48; S 14.83. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.61 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, NCH₃); 4.28 (т, 2H, J=6.8, COCH₂); 4.58 (т, 2H, J=6.8, OCH₂); 6.87-7.90 (м, 10H, 2C₆H₅).

Соединение **11b**. Выход 95%, т.пл. 144-146°C. Найдено, %: N 5.71; S 13.40. C₂₀H₁₉ClN₂O₅S₂. Вычислено, %: N 6.00; S 13.73. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.60 (с, 3H, 4-CH₃); 3.51 (с, 3H, NCH₃); 4.27 (т, 2H, J=6.8, COCH₂); 4.58 (т, 2H, J=6.8, OCH₂); 6.90-7.92 (м, 9H, C₆H₄ и C₆H₅).

Соединение **11c**. Выход 91%, т.пл. 152-154°C. Найдено, %: N 6.02; S 14.11. C₂₁H₂₂N₂O₅S₂. Вычислено, %: N 6.27; S 14.36. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, CH₃-толил); 2.62 (с, 3H, 4-CH₃); 3.52 (с, 3H, NCH₃); 4.26 (т, 2H, J=6.8, COCH₂); 4.57 (т, 2H, J=6.8, OCH₂); 6.80-7.88 (м, 9H, C₆H₄ и C₆H₅).

Соединение **12a**. Выход 76%, т.пл. 129-130°C. Найдено, %: N 6.75; S 15.79. C₁₆H₁₈N₂O₆S₂. Вычислено, %: N 7.03; S 16.09. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.57 (д, 3H, J=6.9, CHCH₃); 2.62 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, NCH₃); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 5.18 (к, 1H, J=6.9, CHCH₃); 7.47-7.92 (м, 5H, C₆H₅).

Соединение **12b**. Выход 62%, т.пл. 102-104 °C. Найдено, %: N 6.20; S 14.55. C₁₆H₁₇ClN₂O₆S₂. Вычислено, %: N 6.47; S 14.81. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.55 (д, 3H, J=6.9, CHCH₃); 2.61 (с, 3H, 4-CH₃); 3.52 (с, 3H, NCH₃); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 5.16 (к, 1H, J=6.9, CHCH₃); 7.50-7.93 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **12c**. Выход 88%, т.пл. 153-155°C. Найдено, %: N 6.44; S 15.21. C₁₇H₂₀N₂O₆S₂. Вычислено, %: N 6.79; S 15.55. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.56 (д, 3H, J=6.9, CHCH₃); 2.24 (с, 3H, CH₃-толил); 2.61 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, NCH₃); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 5.20 (к, 1H, J= 6.9, CHCH₃); 7.25-7.87 (м, 4H, C₆H₄).

2-(Арилсульфонилметиламино)-5-(2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил)-4-метилтиазолы 13a-с получены из 0.01 моля соединений **3a-с**, 0.01 моля тиосемикарбазида в 7 мл POCl₃ по методу [13].

Соединение **13a**. Выход 80%, т.пл. 254-257°C (разл). Найдено, %: N 18.82; S 25.79. C₁₃H₁₃N₅O₂S₃. Вычислено, %: N 19.06; S 26.18. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.43 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, NCH₃); 7.35 (с, 2H, NH₂); 7.45-7.77 (м, 5H, C₆H₅).

Соединение **13b**. Выход 84%, т.пл. 222-227°C (разл). Найдено, %: N 17.20; S 23.58. C₁₃H₁₂ClN₅O₂S₃. Вычислено, %: N 17.42; S 23.93. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.45 (с, 3H, 4-CH₃); 3.48 (с, 3H, NCH₃); 7.40 (с, 2H, NH₂); 7.50-7.88 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **13c**. Выход 85%, т.пл. 195-197°C (разл). Найдено, %: N 18.03; S 25.00. C₁₄H₁₅N₅O₂S₂. Вычислено, %: N 18.36; S 25.22. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.:

2.41 (с, 3H, CH₃-толил); 2.46 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, NCH₃); 7.27 (с, 2H, NH₂); 7.25-7.78 (м, 4H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д., Гц: 13.22 (4-CH₃); 20.89 (CH₃-толил); 32.69 (NCH₃); 108.62 (C-5; ³J=4.6); 125.84; 129.02; 134.18; 138.90 (Ar); 142.17 (C-4); 146.27 (C-5'); 164.60 (C-2; ³J=3.5); 168.19 (C-2').

Синтез 2-(арилсульфонилметиламино)-5-[2-(3-фенилуреидо)-[1,3,4]-тиадиазол-5-ил]-4-метилтиазолов 14а-с. Суспензию 0.01 *моля* соединений **13а-с** и 1.1 *мл* (0.01 *моля*) свежеперегнанного фенилизоцианата в 20 *мл* сухого толуола и в присутствии каталитических количеств пиридина кипятят 5 ч. Фильтруют и фильтр промывают 2 раза 10 *мл* кипящего этанола.

Соединение **14а**. Выход 94%, т.пл. 260-262°C (разл). Найдено, %: N 16.91; S 19.42. C₂₀H₁₈N₆O₃S₃. Вычислено, %: N 17.27; S 19.77. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.53 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, NCH₃); 7.20-7.75 (м, 10H, 2C₆H₅); 8.55 и 8.90 (с, 1H, NHC₆H₅); 11.13 (с, 1H, NHCO).

Соединение **14б**. Выход 77%, т.пл. 313-315°C (разл). Найдено, %: N 15.78; S 18.05. C₂₀H₁₇ClN₆O₃S₃. Вычислено, %: N 16.13; S 18.46. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.52 (с, 3H, 4-CH₃); 3.48 (с, 3H, NCH₃); 7.18-7.90 (м, 9H, C₆H₄ и C₆H₅); 8.56 и 8.98 (с, 1H, NHC₆H₅); 11.15 (с, 1H, NHCO).

Соединение **14с**. Выход 80%, т.пл. 315-317°C (разл). Найдено, %: N 16.46; S 19.02. C₂₁H₂₀N₆O₃S₃. Вычислено, %: N 16.79; S 19.22. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.40 (с, 3H, CH₃-толил); 2.55 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, NCH₃); 7.16-7.80 (м, 9H, C₆H₄ и C₆H₅); 8.50 и 8.92 (с, 1H, NHC₆H₅); 11.10 (с, 1H, NHCO).

Синтез 2-(арилсульфонилметиламино)-5-(2-ацетамидо-[1,3,4]-тиадиазол-5-ил)-4-метилтиазолов 15а-с. Суспензию 0.01 *моля* соединений **13а-с** в 15 *мл* уксусного ангидрида кипятят 4 ч, фильтруют и фильтр промывают раствором NaHCO₃, затем водой. Сушат на воздухе и очищают кипячением в бензоле.

Соединение **15а**. Выход 86%, т.пл. > 280°C (разл). Найдено, %: N 16.81; S 23.11. C₁₅H₁₅N₅O₃S₃. Вычислено, %: N 17.10; S 23.49. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.24 (с, 3H, COCH₃); 2.54 (с, 3H, 4-CH₃); 3.51 (с, 3H, NCH₃); 7.45-7.78 (м, 5H, C₆H₅); 12.70 (с, 1H, NH).

Соединение **15б**. Выход 74%, т.пл. 256-258°C (разл). Найдено, %: N 15.32; S 21.47. C₁₅H₁₄ClN₅O₃S₃. Вычислено, %: N 15.78; S 21.67. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.23 (с, 3H, COCH₃); 2.51 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, NCH₃); 7.52-7.90 (м, 4H, C₆H₄); 12.68 (с, 1H, NH).

Соединение **15с**. Выход 79%, т.пл. 256-258°C (разл). Найдено, %: N 16.31; S 22.40. C₁₆H₁₇N₅O₃S₂. Вычислено, %: N 16.54; S 22.71. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.23 (с, 3H, COCH₃); 2.40 (с, 3H, CH₃-толил); 2.52 (с, 3H, 4-CH₃); 3.51 (с, 3H, NCH₃); 7.27-7.78 (м, 4H, C₆H₄); 12.75 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д., Гц: 13.72; 20.88; 22.99; 32.94; 108.38; 126.01; 129.37; 136.19; 138.81 (Ar); 142.61 (C-4); 151.57 (C-5'); 160.00 (C-2'); 164.89 (C-2; ³J=3.6); 170.00 (C=O; ²J=3.2).

Синтез 2-(арилсульфонилметиламино)-5-(2-N-метилацетамидо-[1,3,4]-тиадиазол-5-ил)-4-метилтиазолов 16а-с. К суспензии 0.003 *моля* едкого кали в 20 *мл* ацетона прибавляют 0.003 *моля* соединений **15а-с** и перемешивают до полного образования соответствующей соли. При 0-5°C порциями добавляют 0.0033 *моля* диметилсульфата и продолжают перемешивание при 20-25°C 24 *ч*. Упаривают суспензию, остаток обрабатывают водой и отфильтровывают осадок, фильтр промывают водой и после высушивания на воздухе кипятят бензолом.

Соединение **16а**. Выход 65%, т.пл. 210-214°C (разл). Найдено, %: N 16.33; S 22.57. $C_{16}H_{17}N_5O_3S_2$. Вычислено, %: N 16.54; S 22.71. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.24 и 2.45 (с, 3H, COCH₃); 2.56 и 2.57 (с, 3H, 4-CH₃); 3.55 и 3.56 (с, 3H, NCH₃); 3.76 (с, NCH₃-экзо); 3.95 (с, NCH₃-эндо); 7.27-7.81 (м, 5H, C₆H₅).

Соединение **16б**. Выход 77%, т.пл. 216-220°C (разл). Найдено, %: N 15.03; S 20.77. $C_{16}H_{17}N_5O_3S_2$. Вычислено, %: N 15.29; S 21.00. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.25 и 2.45 (с, 3H, COCH₃); 2.56 и 2.57 (с, 3H, 4-CH₃); 3.53 и 3.55 (с, 3H, NCH₃); 3.76 (с, NCH₃-экзо); 3.93 (с, NCH₃-эндо); 7.27-7.85 (м, 4H, C₆H₄).

Соединение **16с**. Выход 77%, т.пл. 226-230°C (разл). Найдено, %: N 15.73; S 21.57. $C_{16}H_{17}N_5O_3S_2$. Вычислено, %: N 16.01; S 21.98. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.24 и 2.45 (с, 3H, COCH₃); 2.42 (с, 3H, CH₃-толил); 2.56 и 2.57 (с, 3H, 4-CH₃); 3.53 и 3.54 (с, 3H, NCH₃); 3.78 (с, NCH₃-экзо); 3.94 (с, NCH₃-эндо); 7.27-7.78 (м, 4H, C₆H₄).

2-(ԱՐԻԼՍՈՒԼՖՈՆԻԼՄԵԹԻԼԱՄԻՆՈ)-4-ՄԵԹԻԼԹԻԱԶՈՒԼ-5-ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՇՄԱՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴԴԱՆՑ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

**Կ. Ա. ԷԼԻԱԶՅԱՆ, Ռ. Ս. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Վ. Ա. ՊԻՎԱԶՅԱՆ,
Է. Ա. ՂԱԶԱՐՅԱՆ և Ա. Փ. ԵՆԳՈՑԱՆ**

2-Արիլսուլֆոնիլամինո-4-մեթիլթիազոլ-5-կարբոնաթթուների էթիլ էսթերների ակիլացմամբ ստացվել են համապատասխան N-մեթիլադանցյալները: Վերջինները KOH-ի սպիրտային լուծույթի մեջ եռացնելուց և ստացված աղերը աղաթթվով մշակելուց հետո վեր են ածվում թթուների, որոնց հիմքի վրա սինթեզվել են դրանց քլորանհիդրիդները, ամիդները և էսթերները: Ստացված թթուները ֆոսֆորի օքսիքլորիդի միջավայրում ռեակցել են թիոսեմիկարբազիդի հետ և առաջացրել 2-ամինաթիադիազոլներ, որոնք փոխազդելով ֆենիլիզոցիանատի հետ առաջացրել են միզանյութի ածանցյալներ, իսկ քացախաթթվի անհիդրիդի հետ՝ համապատասխան ացետիլադանցյալներ: Վերջինների մեթիլացման ռեակցիան հանգեցրել է էկզո- և էնդոտեղակաված (2:1) վերջնանյութերի խառնուրդի գոյացմանը: ՄՄՌ 1H և ^{13}C սպեկտրային տվյալների հիման վրա հաստատվել են սինթեզված միացությունների տաուտոմերային կառուցվածքը և տեղակավման դիրքը դրանց մեթիլացման և ացետիլացման ժամանակ:

SYNTHESIS OF 2-(ARYLSULFONYLMETHYLAMINO)-4-METHYLTHIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND THEIR TRANSFORMATIONS

K. A. ELIAZYAN, R. S. HAKOBYAN, V. A. PIVAZYAN,
E. A. GHAZARYAN and A. P. YENGOYAN

State Agrarian University of Armenia
74, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia
Russian-Armenian (Slavonic) State University
123, H.Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia
E-mail: ayengoyan@mail.ru

By alkylation of 2-ethyl-4-arylsulfonylamino-4-methylthiazole-5-carboxylic acids ethyl esters with dimethylsulfate the corresponding N-methyl derivatives were obtained. The latters at boiling in alcoholic solution of KOH and further processing of the obtained salts with hydrochloric acid transformed into acids. The interaction of these acids with thiosemicarbazide in phosphorus oxychloride led to 2-amino-thiadiazoles, which with phenyl isocyanate formed urea derivatives, and at interaction with acetic anhydride – corresponding acetyl derivatives. On alkylation of the latters the mixture of exo and endo (2:1) substituted products was obtained. The tautomeric structure of the synthesized compounds and the position of substitution on methylation and acetylation were confirmed by ^1H and ^{13}C NMR spectra.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, Издатель С.Б.Дивов, 2002, в 2-х т.
- [2] http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html.
- [3] Dayan F.E., Vincent A.C., Romagni J.G., Allen S.N., Duke S.O., Duke M.V., Bowling J.J., Zjawioni J.K. // J. Agric. Food Chem., 2000, v.48(8), p.3689.
- [4] Довлатян В.В., Элиазян К.А., Пивазян В.А., Енгоян А.П. // ХГС, 2003, т.39(9), с.1409 [Chem. Heterocycl. Comp., 2003, v.39(9), p.1238].
- [5] Wang Q., Li H., Li Y., Huang R. // J. Agric. Food Chem., 2004, v.52(7), p.1918.
- [6] Довлатян В.В., Дживанширян Т.Л., Аветисян Ф.В., Енгоян А.П. // ХГС, 2004, т.40(1), с.90 [Chem. Heterocycl. Comp., 2004, v.40(1), p.84].
- [7] Sanemitsu Y., Kawamura Sh., Satoh J., Katayama T., Hashimoto Sh. // J. Pestic. Sci., 2006, v.31(3), p.305.
- [8] Довлатян В.В., Элиазян К.А., Пивазян В.А., Енгоян А.П. // ХГС, 2006, т.42(3), с.430 [Chem. Heterocycl. Comp. 2006, 42(3), p.383].
- [9] Sanemitsu Y., Kawamura Sh. // J. Pestic. Sci., 2008, v.33(2), p.175.
- [10] Mori M., Takagi M., Noritake Ch., Kagabu Sh. // J. Pestic. Sci., 2008, v.33(4), p.357.
- [11] Казарян Э.А., Шахбазян Л.В., Элиазян К.А., Енгоян А.П. // Вестник РАУ (серия физ.-мат. и естеств. науки), 2009, №2, с.120.
- [12] Knyazyan A.M., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Harutyunyan S.V., Yengoyan A.P. // J. Heterocycl. Chem., 2012, in press.
- [13] Sharba A.H.K., Al-Bayati R.H., Rezki N., Aouad M.R. // Molecules, 2005, v.10, p.1153.